コムクロシャンプー0.05%

第2部（モジュール2）
CTDの概要（サマリー）

2.4 非臨床試験の概括評価

マルホ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
CP	Clobetasol propionate：クロベタゾールプロピオン酸エステル
CPローション	CPを有効成分として含有するローション剤
GK664S	1 g中に有効成分としてクロベタゾールプロピオン酸エステルを0.05%含有するシャンプー剤
AUC	Area under the time-plasma concentration curve：時間-血漿中濃度曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t\ h}$	Area under the time-plasma concentration curve：時間-血漿中濃度曲線下面積（投与開始0時間後からt時間後までの時間-血漿中濃度曲線下面積）
C_{max}	Maximal plasma concentration：最高血漿中濃度
C_{trough}	Trough plasma concentration：投与前血漿中濃度
LC/MS/MS	Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry：高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
TPA	12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate
頭部乾癬	頭部の尋常性乾癬

目次

頁
2.4 非臨床試験の概括評価 1
略号一覧 2
2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.1.1 薬理試験計画の概略 4
2.4.1.2 薬物動態試験計画の概略 4
2.4.1.3 毒性試験計画の概略 4
2.4.2 薬理試験 5
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 5
2.4.2.2 副次的薬理試験 5
2.4.2.3 安全性薬理試験 5
2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験 5
2.4.3 薬物動態試験 5
2.4.3.1 分析法 5
2.4.3.2 吸収 5
2.4.3.3 分布 6
2.4.3.4 代謝 6
2.4.3.5 排泄 6
2.4.3.6 薬物間相互作用 6
2.4.3.7 その他の薬物動態試験 6
2.4.4 毒性試験 6
2.4.4.1 単回投与毒性試験 6
2.4.4.2 反復投与毒性試験 7
2.4.4.3 遺伝毒性試験 7
2.4.4.4 がん原性試験 7
2.4.4.5 生殖発生毒性試験 7
2.4.4.6 局所刺激性試験 7
2.4.4.7 その他の毒性試験 7
2.4.5 総括及び結論 8
2.4.5.1 有効性に関する考察 8
2.4.5.2 薬物動態に関する考察 8
2.4.5.3 臨床での安全使用に関する考察 8
2.4.5.4 結論 9
2.4.6 参考文献 9

2.4.1 非臨床試験計画概略

GK664S（以下、本剤）は、ストロンゲストクラスのステロイドであるクロベタゾールプロピオン酸エステル[1)]（以下、CP）を0.05%含有するシャンプー剤であり、スイスのGalderma S.A.社によって創製された。本剤は、頭部の尋常性乾癬（以下、頭部乾癬）に対する治療剤として、2004年2月に米国で承認され、その後、2016年11月現在、世界62の国又は地域で承認されている。本剤は界面活性剤を含み、短時間塗布（15分間）後に洗い流す製剤であることから、本邦においては初の剤形となるものの、医薬品医療機器総合機構との協議により「シャンプー剤」とした。

なお、本邦では、本剤と同一の有効成分（CP）を同一濃度（0.05%）含有する軟膏及びクリーム剤が乾癬を含む各種皮膚疾患治療剤として、また、ローション剤（外用液剤）が主として頭部乾癬を含む頭部の皮膚疾患治療剤として1978年に承認されている。

そのため、CPの有効性及び安全性については、多くの文献報告があり、薬理学的、薬物動態学的及び毒性学的プロファイルはよく知られている。しかしながら、本剤がシャンプー剤という新たな剤形であることに加え、1日1回患部を中心に塗布した後、15分で洗い流すという新たな用法であることを考慮し、薬理試験については、皮膚炎モデル動物に本剤を短時間塗布したときの有効性に関する検討を、薬物動態試験については、経皮吸収性に関する検討を、毒性試験については、経皮投与による皮膚への影響に関する検討を実施した。

2.4.1.1 薬理試験計画の概略

CPの頭部乾癬を含む尋常性乾癬に対する有効性を裏付ける薬理作用（抗炎症及び免疫抑制作用）については、既に多くの文献で報告されている[2)3)4)]。しかし、本剤が患部に直接塗布して15分後に洗い流すという新たな用法であることを考慮し、効力を裏付ける試験として、12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate（TPA）誘発のマウス皮膚炎モデルにおける本剤の短時間（1、5、15又は30分間）塗布による抗炎症作用について検討した。

2.4.1.2 薬物動態試験計画の概略

本剤は界面活性剤を含む基剤を用いた本邦初の剤形「シャンプー剤」であり、本剤塗布後の経皮吸収性の評価が必要と判断した。本剤の予定される効能・効果「頭部の尋常性乾癬」は寛解と再燃を繰り返す慢性疾患であり、本剤は反復使用される。そこで、ラットを用いた2週間反復経皮投与及びミニブタを用いた13週間反復経皮投与試験を実施し、経皮吸収性を評価した。また、皮膚バリア機能の損傷により、本剤塗布後の吸収性は、正常と損傷皮膚で差異が認められる可能性があるため、ラットを用いて、正常又は損傷皮膚での単回経皮投与試験を実施した。

なお、CPの全身分布、代謝及び排泄については、本剤が臨床予定用法・用量において市販製剤（0.05%CPローション）と比較して、経皮吸収性が低く全身移行が低いことから、新たな試験は実施しなかった。

2.4.1.3 毒性試験計画の概略

本剤を用いた毒性試験として、反復投与毒性、局所刺激性（皮膚及び眼粘膜）、皮膚感作性及び光安全性（光毒性及び光感作性）試験を実施した。各試験は、導入元であるGalderma S.A.社によりGLP適合試験として、臨床投与経路である経皮投与により実施された。なお、本剤を用いた毒性試験ではないが、Galderma S.A.社が米国でCP外用剤の承認を得た際に実施した、「CPローション剤を用いたがん原性試験」の結果についても、本CTDに参考情報として要約した。

2.4.2 薬理試験

薬理試験の一覧表を2.6.3.1に示す。

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

TPA誘発のマウス皮膚炎モデルを用いて、本剤を塗布し、1、5、15又は30分後に除去したときの抗炎症作用について検討した（2.6.2.2.1）。その結果、いずれの塗布時間においても、本剤はTPA誘発による耳介腫脹を有意に抑制し、5、15及び30分間塗布による抑制作用は、ほぼ同程度であり、1分間塗布によるそれよりも有意に強かった。

以上の結果から、本剤は短時間塗布により、明らかな抗炎症作用を発揮することが示された。

2.4.2.2 副次的薬理試験

該当資料なし。

2.4.2.3 安全性薬理試験

該当資料なし。

2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし。

2.4.3 薬物動態試験

薬物動態試験の一覧表を2.6.5.1に示す。

2.4.3.1 分析法

ラット及びミニブタ血漿中CPの濃度測定は高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC/MS/MS）法を用いて実施した。いずれの分析法もバリデーションを実施し、定量性及び安定性を確認した（2.6.4.2 分析法参照）。

2.4.3.2 吸収

ラットに本剤を15及び30分間塗布した場合、又は0.05%CPローションを10時間塗布した場合の全身曝露を評価した（2.6.4.3.1）。本剤を15及び30分間塗布した場合は、測定した血漿試料のそれぞれ63%及び70%が定量下限（0.25 ng/mL）未満であったが、0.05%CPローションを10時間塗布した場合は、すべての試料で定量下限以上となり定量可能であった。本剤を15分間塗布した場合と30分間塗布したときの$AUC_{0\text{-}48\ h}$は同程度であり、0.05%CPローションを10時間塗布したときよりも低く、1/15～1/3程度であった。

正常又は損傷皮膚ラットに本剤を15分間及び10時間塗布した場合、又は0.05%CPローションを10時間塗布した場合の全身曝露を評価した（2.6.4.3.2）。本剤を15分間及び10時間塗布したときの血漿中CP濃度は、ほとんどの試料で定量下限（0.32 ng/mL）未満であり、塗布時間並びに正常及び損傷皮膚で大きな違いは認められなかった。定量下限以上の定量値が得られた試料は本剤の10時間塗布で、155試料中2試料（いずれも雌性ラット）のみであった。一方、0.05%CPローションを10時間塗布で定量下限以上を示した試料は、156試料中23試料（いずれも雌性ラット）であり、本剤を塗布した場合よりも多かった。

ラットに本剤を1日1回、15分間、2週間反復経皮投与した際の血漿中CP濃度推移を検討した（2.6.4.3.3）。初回投与後の血漿中CP濃度は、雄性ラットではすべて定量下限（0.32 ng/mL）未満であったが、雌性ラットでは一部定量値が得られた（0.539～3.15 ng/mL）。投与期間中の各投与直前の血漿中CP濃度（C_{trough}）は、雄性ラットではすべて定量下限未満であったが、雌性ラットでは定量値が得られ、その推移より投与5日後に定常状態に達すると考えられた。反復投与14日目の血漿中CP濃度は、雄性及び雌性ラットともに投与後0.5から1時間に最高血漿中濃度（C_{max}）に達し、それぞれ10時間及び24時間まで定量可能であった。また、単回投与と同様、14日間反復投与後のC_{max}及び時間-血漿中濃度曲線下面積（AUC）に性差が認められた。なお、経皮吸収の性差については、Bronaughら[5)]が安息香酸やコルチゾン等で報告しているように、雌性ラットの方が雄性ラットよりも角質層が薄いため経皮吸収されやすいことから、CPに関しても角質層の厚さが影響しているものと考えられた。

ミニブタに本剤（0.5、1及び2 mL/kg/day）を1日1回、15分間、13週間反復経皮投与した際の全身曝露を評価した（2.6.4.3.4）。本剤を投与開始1日目及び88日目の投与後1、2、4、8及び24時間の血漿中CP濃度は、すべての個体及び採血時点で定量下限（0.2 ng/mL）未満であった。

2.4.3.3 分布

*In vitro*ヒト皮膚組織に本剤を15分間及び16時間塗布した場合と、0.05%CPローションを16時間塗布した場合の皮内分布を検討した（2.6.4.4.1）。CPは主に角質層を含む表皮に分布し、本剤及び0.05%CPローションを16時間塗布した際の角質層を含む表皮中CP量は、それぞれ塗布量の19%及び7.2%であった。一方、臨床予定用法・用量に従い、本剤を塗布後15分間で除去した場合の表皮中CP量は塗布量の0.1%（12例中1例のみ）であった。また、真皮及びレセプター液中のCP量は、いずれの製剤及び塗布時間でもほとんどの試料で定量下限（5 ng/mL）未満であった。

2.4.3.4 代謝

該当資料なし。

2.4.3.5 排泄

該当資料なし。

2.4.3.6 薬物間相互作用

該当資料なし。

2.4.3.7 その他の薬物動態試験

該当資料なし。

2.4.4 毒性試験

毒性試験の一覧表を2.6.6.1に示す。

2.4.4.1 単回投与毒性試験

該当資料なし。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

ミニブタの背部皮膚に、臨床での用法を模した条件（15分塗布後に洗い流す）にて、本剤を0.5、1及び2 mL/kg/day（CPとして0.25、0.5及び1.0 mg/kg/day）で13週間反復投与し、全身及び投与部皮膚への毒性を評価した（2.6.6.3.1.2）。全身性の影響は認められず、投与部皮膚では、「ごく軽度～明らかな紅斑」及び「ごく軽度の浮腫」が投与期間を通じて散見された。本剤プラセボ群でも同程度の皮膚反応が認められたことから、基剤による影響と考えられた。病理組織学的検査では、本剤各群の投与部皮膚に「軽度から中等度の過角化」及び「表皮及び真皮の萎縮」がみられた。本剤プラセボ群では、表皮及び真皮の萎縮はみられず、投与部皮膚にごく軽度の過角化が認められたのみであった。CPの全身性の無毒性量は雌雄ともに1.0 mg/kg/day（本剤として2 mL/kg/day）、投与部位局所の無毒性量は雌雄ともに0.25 mg/kg/day（本剤として0.5 mL/kg/day）未満と判断された。

2.4.4.3 遺伝毒性試験

該当資料なし。

2.4.4.4 がん原性試験

ラットに0.0002%～0.005%のCPローション製剤を2年間経皮投与して、がん原性について評価した（2.6.6.5.2、参考資料）。腫瘍性病変として、0.005% CPローション群の雌で膵島細胞腺腫の増加が認められたが、膵島細胞癌の増加はみられなかった。なお、膵島細胞腺腫の発生頻度は背景データをわずかに上回る程度であった。非腫瘍性病変としては、投与部皮膚における付属器の萎縮がみられた。その他、ローション基剤及び本剤プラセボを用いた2群の基剤群では、どちらにも特筆すべき毒性所見は認められなかった。

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

該当資料なし。

2.4.4.6 局所刺激性試験

本剤のウサギ皮膚一次刺激性は「軽度の刺激性あり」、本剤プラセボは「刺激性あり」と判定された（2.6.6.7.1）。

本剤及びその30%水希釈液の眼粘膜一次刺激性は、それぞれ「中等度の刺激性あり」及び「ごく軽度の結膜刺激あり」と評価された（2.6.6.7.2及び2.6.6.7.3）。本剤プラセボにも同程度の眼刺激反応がみられたことから、本剤の刺激性は基剤に起因するものと考えられた。なお、これらの刺激は洗眼により軽減した。

2.4.4.7 その他の毒性試験

モルモット皮膚感作性試験（Buehler test）では、本剤に皮膚感作性は認められなかった（2.6.6.8.1.1）。また、モルモット光毒性試験（森川法）及びモルモット光感作性試験（Adjuvant and Strip法）の結果も陰性であった（2.6.6.8.2.1及び2.6.6.8.2.3）。

2.4.5 総括及び結論

2.4.5.1 有効性に関する考察

尋常性乾癬は、遺伝的素因に種々の環境因子が加わって発症する多因子遺伝性皮膚疾患で、表皮細胞の異常増殖・角化異常、活性化T細胞を主体とする炎症細胞浸潤及び血管増生により特徴づけられる慢性・再発性の炎症性角化症である。扁平に隆起した紅斑が典型疹であり、被髪頭部は好発部位の一つとされている[6)]。

本剤の有効成分であるCPはストロンゲストクラスのステロイドであり[1)]、強力な抗炎症及び免疫抑制作用を有することが報告されている[2)3)4)]。CPを含有する皮膚疾患治療剤は、これらの薬理作用により、頭部乾癬を含む尋常性乾癬に対して治療効果を発揮すると考えられている。

本剤の臨床での用法を考慮し、効力を裏付ける試験として、短時間（1、5、15又は30分間）塗布での抗炎症作用を検討した結果、本剤の5、15及び30分間塗布は、TPA誘発マウス皮膚炎モデルにおける耳介腫脹を顕著に抑制した。

以上の結果より、本剤は、短時間塗布により頭部乾癬に対して治療効果を示すと考える。

2.4.5.2 薬物動態に関する考察

本剤はシャンプー剤であり、患部に塗布して15分後に洗い流すという新たな用法であることを考慮し、ラットに本剤を15分間塗布した場合と市販製剤の0.05%CPローションを10時間塗布した場合の血漿中CP濃度を比較した。その結果、本剤を塗布した場合は、測定した血漿試料の約6割が定量下限（0.25 ng/mL）未満であったが、0.05%CPローションを塗布した場合は、すべての血漿試料で定量下限以上となり、定量可能であった。損傷皮膚ラットに本剤又は0.05%CPローションをそれぞれ10時間塗布した場合でも、定量可能な試料の割合は、本剤を塗布した方が0.05%CPローションを塗布した場合よりも少なかった。更に、ミニブタに本剤を1日1回、15分間、13週間反復経皮投与した際の血漿中CP濃度は、すべての個体及び採血時点で定量下限（0.2 ng/mL）未満であった。

以上の結果から、本剤の臨床予定用法・用量において、患者へのCPの全身曝露は市販製剤よりも低いと考える。

2.4.5.3 臨床での安全使用に関する考察

臨床の用法を模した条件（15分塗布後に洗い流す）にて実施した、本剤のミニブタ13週間反復投与毒性試験では、全身性の影響は認められなかった。また、ラット単回投与動態試験及びヒト皮膚組織を用いた*in vitro*透過性試験の結果から、本剤の短時間塗布によるCPの全身曝露量は、既承認のCP外用剤を使用した際のCPの全身曝露量を上回る可能性は低いと考えられた。以上より、本剤の臨床使用において、問題となる全身性の副作用が生じる可能性は低いと考える。

投与部皮膚への影響として、本剤あるいは本剤プラセボを15分間塗布し、皮膚一次刺激性を検討した結果、本剤は「軽度の刺激性あり」、本剤プラセボは「刺激性あり」と判定された。本剤のミニブタ13週間反復経皮投与毒性試験では、投与部皮膚に「ごく軽度～明らかな紅斑」及び「ごく軽度の浮腫」が投与期間を通じてみられ、病理組織学的検査では過角化、表皮及び真皮の萎縮がみられた。皮膚の萎縮は、強力なステロイド外用剤の長期使用時に認められる、薬理作用に関連した変化として予期されたものである。また、皮膚感作性、皮膚光感作性及び皮膚光毒性の結果はすべて陰性であった。皮膚刺激や皮膚萎縮はモニター可能であり、本剤の臨床使用において許容できない皮膚への影響がみられる可能性は低いと考えられるものの、注意喚起が必要である

と考える。

本剤又は本剤プラセボを用いて眼粘膜一次刺激について評価した結果、角膜混濁、結膜発赤、結膜浮腫及び分泌物等が認められた。本剤は、「中等度の刺激性」として分類されたが、本剤プラセボにも同程度の刺激反応がみられ、本剤の刺激性は基剤に起因するものと考えられた。これらの眼刺激は洗眼により軽減した。本剤の眼刺激性は回復性のある変化であるものの、眼に入った場合には洗浄するよう注意喚起が必要であると考える。

CPローション製剤を用いたラット2年間経皮がん原性試験では、腫瘍性病変として、雌で膵島細胞腺腫の発生頻度が増加したが、背景データをわずかに上回る程度であり、膵島細胞癌の増加はみられなかった。非腫瘍性病変としては、皮膚の萎縮がみられた。本剤の短時間塗布による経皮吸収性は低く、既承認のCP外用剤を使用した際の全身曝露量を上回る可能性は低いことからも、ヒトでの発がんリスクは極めて低いと考える。

2.4.5.4 結論

以上の非臨床試験成績から、本剤は、短時間塗布においても抗炎症作用を発揮すること、また、経皮吸収性は既存のCP外用剤を上回らず、投与部局所において許容できない安全性上の問題が生じる可能性は低いと考えられることから、頭部乾癬の治療に有効かつ安全であると考える。

2.4.6 参考文献

1) 古江増隆, 佐伯秀久, 古川福実, 秀道広, 大槻マミ太郎, 片山一朗, 他. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン. 日皮会誌. 2009; 119: 1515-1534.
2) Yawalkar S, Wiesenberg-Boettcher I, Gibson JR, Siskin SB, Pignat W. Dermatopharmacologic investigations of halobetasol propionate in comparison with clobetasol 17-propionate. J Am Acad Dermatol. 1991; 25: 1137-1144.
3) Bäck O, Egelrud T. Topical glucocorticoids and suppression of contact sensitivity. A mouse bioassay of anti-inflammatory effects. Br J Dermatol. 1985; 112: 539-545.
4) 中村悦郎, 木村都, 加藤礼子, 吉原民子, 年光芳信. 合成副腎皮質ホルモンの生物学的活性に関する研究（第3報）. 共立薬科大学研究年報. 1974; 19: 13-25.
5) Bronaugh RL, Stewart RF, Congdon ER. Differences in permeability of rat skin related to sex and body site. J Soc Cosmet Chem. 1983; 34:127-135.
6) 中川秀己. 4. 乾癬. 皮膚疾患最新の治療2007-2008. 瀧川雅浩, 渡辺晋一 編集. 南江堂. 2006; 127-129.